

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/14355 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 295/14**,  
A61K 31/496, A61P 3/06

(74) Anwalt: **LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim  
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07976

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. August 2000 (16.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 39 516.0 20. August 1999 (20.08.1999) DE  
199 39 745.7 21. August 1999 (21.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**  
[DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LEHMANN-LINTZ**,  
**Thorsten** [DE/DE]; Lindenweg 27, 88416 Ochsen-  
hausen-Laubach (DE). **HECKEL, Armin** [DE/DE];  
Geschwister-Scholl-Strasse 71, 88400 Biberach (DE).  
**THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbein-Strasse  
221, 88400 Biberach (DE). **MARK, Michael** [DE/DE];  
Hugo-Häring-Strasse 50, 88400 Biberach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

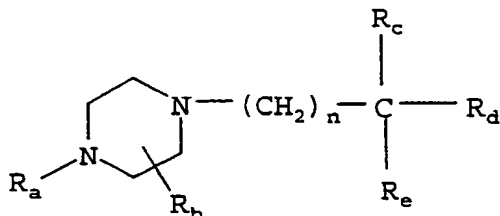
**Veröffentlicht:**

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED PIPERAZINE DERIVATIVES, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR UTILIZATION AS  
MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PIPERAZINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZ-  
NEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted  
piperazine derivatives of general formula (I),  
wherein R<sub>a</sub> to R<sub>e</sub> and n have the meaning defined  
in claim 1. The invention also relates to the  
isomers and salts of said substituted piperazine  
derivatives, especially to their physiologically  
acceptable salts which represent valuable inhibitors  
of microsomal triglyceride transfer protein (MTP),  
the medicaments containing said compounds, their  
utilization and the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>a</sub>  
bis R<sub>e</sub> und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze,  
welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arz-  
neimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

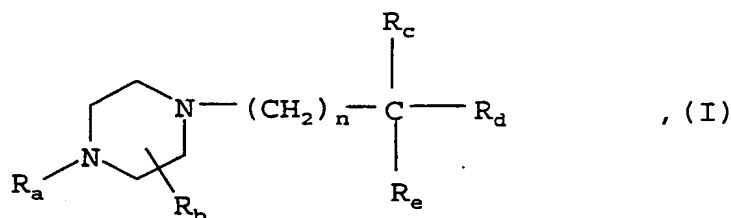
WO 01/14355 A1



- 1 -

# Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-

- 2 -

amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Heteroarylgruppe,

eine monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und die vorstehend erwähnten Phenylteile und Heteroarylgruppen jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte sein können,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

eine C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, in denen jeweils die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Al-

kyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,

R<sub>a</sub> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, und

R<sub>e</sub> eine Carboxygruppe, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkoxycarbonylgruppe, wobei das mit dem Sauerstoffatom verknüpfte Kohlenstoffatom der Alkoxycarbonylgruppe ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom ist und wobei der Alkyl- oder Cycloalkylteil beider Gruppen jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe,

- 4 -

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen 6-gliedrige Heteroarylgruppen, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und 5-gliedrige Heteroarylgruppen darstellen, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sub>a</sub> wie eingangs erwähnt definiert ist,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R<sub>a</sub> eine Phenylgruppe, die durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Acetamino- oder Methansulfonylaminogruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridylgruppe oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_c$  eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Phenylgruppe und

$R_d$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_e$  wie eingangs erwähnt definiert ist,

$n$  die Zahl 3 oder 4,

$R_a$  eine Phenylgruppe, die durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituiert ist, wobei

$R_1$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe und

$R_2$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_c$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und

$R_d$  eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) 2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester,

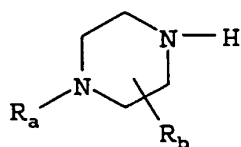
(b) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester und

(c) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester,

deren Isomere und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

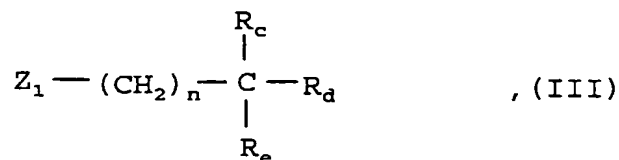


, (II)



in der

$R_a$  und  $R_b$  wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



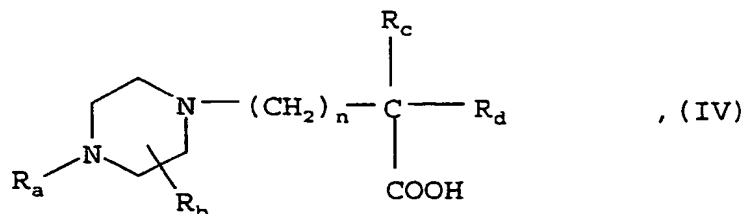
in der

$n$  und  $R_c$  bis  $R_e$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/-Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natrimhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C, durchgeführt.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  mit Ausnahme der Carboxygruppe die für  $R_e$  eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist:

Veresterung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n und  $R_a$  bis  $R_d$  wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

$R_e'$  eine  $C_{1-6}$ -Alkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkoxygruppe, in denen der Alkyl- oder Cycloalkylteil jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe, wobei der Heteroarylteil wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeutet, oder zur Herstellung eines tert.-Butylesters auch 2,2-Dimethyl-ethen in Gegenwart einer Säure.

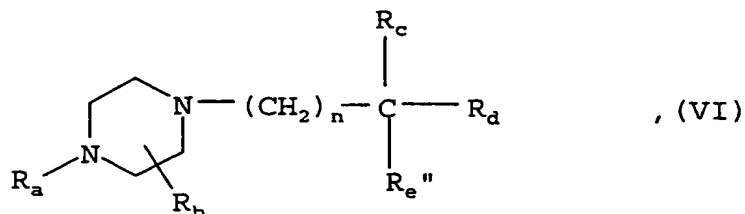
Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols der allgemeinen Formel V als Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel IV wie deren Ester, Imidazolidine oder Halogeniden mit einem Alkohol der allgemeinen Formel V wird vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die tert.-Butylesterbildung mit 2,2-Dimethyl-ethen wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Diethylether, Dioxan, Methylenchlorid oder tert.-Butanol in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, Salzsäure oder Borfluorid-diethyletherat bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  eine Carboxygruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$n$  und  $R_a$  bis  $R_d$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $R_e''$  eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  eine Carboxygruppe darstellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bedeutet R<sub>6</sub>" in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol,

Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Bedeutet  $R_6$  in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol,

Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methyamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren,

die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwe-



felsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI sind literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel III durch Veresterung einer entsprechenden disubstituierten Carbonsäure und anschließende Umsetzung mit einem  $\alpha,\omega$ -Dihaogelalkan in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Natriumhydrid.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen kommerziell erhältlichen MTP-Aktivitäts-Kit identifiziert (WAK-Chemie Medical GmbH, Sulzbacherstrasse 15-21, D-65812 Bad Soden, Germany). Dieser Testkit enthält Donor- und Akzeptorpartikel. Die Donorpartikel enthalten Fluoreszenz-markierte Triglyzeride in einer

Konzentration, die so hoch ist, daß eine Eigenlöschung der Fluoreszenz erfolgt. Bei Inkubation der Donor- und Akzeptorpartikel mit einer MTP-Quelle wurden Fluoreszenz-markierte Triglyzeride von den Donor- zu den Akzeptorpartikeln übertragen. Dies führte zu einem Anstieg der Fluoreszenz in der Probe. Solubilisierete Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte) konnten als MTP-Quelle benutzt werden. Inhibitoren von MTP wurden als diejenigen Substanzen identifiziert, welche den Transfer von Fluoreszenz-markierten Triglyzeriden im Vergleich zu einem Kontrollansatz ohne Inhibitor erniedrigten.

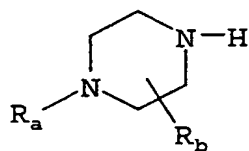
Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenkern, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Reabsorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und

ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel

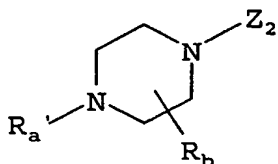


, (VII)

in der

$R_a$  und  $R_b$  wie eingangs erwähnt definiert sind, und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII erhält man nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VIII)

in der  $R_b$  wie eingangs erwähnt definiert ist,  $Z_2$  eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, beispielsweise die tert.-Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, darstellt und  $R_a$  beispielsweise eine durch ein Brom- oder Jodatome substituierte Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe

bedeutet, mit einer beispielsweise trifluormethyl-substituierten monocyclischen Aryl- oder Heteroarylgruppe, die zusätzlich durch einen Borsäurerest substituiert ist, in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Palladiumacetat, einer Base wie Kalium tert.-butylat und eines Phasentransferkatalysators wie Tetrabutylammoniumjodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Wasser, DMF, Toluol oder deren Mischungen bei Temperaturen zwischen 20 und 130°C. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren und führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 12-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylestera. 2-Phenylpropionsäuremethylester

50 g (0,3 Mol) 2-Phenylpropionsäure werden in 375 ml methanolischer Salzsäure gelöst und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 51 g (94,8% der Theorie).

b. 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 32,8 ml (0,234 Mol) Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei  $-30^{\circ}\text{C}$  15 g n-Butyllithium (0,234 Mol) als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt. Bei  $-76^{\circ}\text{C}$  werden 38,4 g (0,234 Mol) 2-Phenylpropionsäuremethylester zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 26,3 ml (0,257 Mol) 1,3-Dibrompropan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 42,7 g (64 % der Theorie),

Siedepunkt:  $113-118^{\circ}\text{C}$  bei 0,2 mmbar

c. 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylester

Eine Lösung von 1 g (0,006 Mol) 1-Phenylpiperazin, 1,71 g (0,006 Mol) 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester und 0,836 ml (0,006 Mol) Triethylamin in 40 ml Methanol

- 20 -

wird 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 40:1).

Ausbeute: 0,66 g (29,2 % der Theorie),

$C_{23}H_{30}N_2O_2$  (M = 366,50)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 366

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 366

### Beispiel 2

#### 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester

Eine Suspension von 0,185 g (0,001 Mol) 1-Pyridin-2-yl-piperazin, 0,324 g (0,001 Mol) 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester, 0,1 ml Wasser und 0,2 g (0,001 Mol) Kaliumcarbonat in 20 ml Acetonitril wird 6 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 20:1).

Ausbeute: 0,21 g (52,3 % der Theorie),

$C_{22}H_{29}N_3O_2$  (M = 367,49)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 367

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 367

### Beispiel 3

#### 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-pyrazin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Pyrazin-2-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,1 g (23,9 % der Theorie),

$C_{21}H_{28}N_4O_2$  (M = 368,48)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 368

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 368

#### Beispiel 4

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (28,4 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$  (M = 400,95)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

#### Beispiel 5

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,24 g (34,1 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$  (M = 400,95)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

#### Beispiel 6

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (28,4 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$  (M = 400,95)

- 22 -

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 400/402

#### Beispiel 7

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3,5-dichlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (26,2 % der Theorie),

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 435,39)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 434/436/438

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 434/436/438

#### Beispiel 8

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-brom-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Brom-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,3 g (38,4 % der Theorie),

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 445,40)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 444/446

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 444/446

#### Beispiel 9

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-brom-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Brom-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (32 % der Theorie),

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 445,40)



Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 444/446

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 444/446

#### Beispiel 10

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,21 g (49,6 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

#### Beispiel 11

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (30 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

#### Beispiel 12

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,22 g (51,6 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 380

#### Beispiel 13

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (36,1 % der Theorie),

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 394,56)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 394

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 394

#### Beispiel 14

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Ethyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,11 g (33,2 % der Theorie),

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 394,56)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 394

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 394

#### Beispiel 15

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,45 g (69,7 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 396,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

#### Beispiel 16

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,65 g (79,3 % der Theorie),

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 396,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

#### Beispiel 17

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,67 g (80,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 62-65°C

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 396,53)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 396

#### Beispiel 18

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,54 g (64,5 % der Theorie),

- 26 -

$C_{25}H_{34}N_2O_3$  (M = 410,56)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 410

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 410

#### Beispiel 19

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,29 g (64,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 82-83°C

$C_{30}H_{36}N_2O_3$  (M = 472,63)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 472

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 472

#### Beispiel 20

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,18 g (25 % der Theorie)

#### Beispiel 21

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Nitro-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 5,3 g (73,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 123-124°C

$C_{23}H_{29}N_3O_4$  (M = 411,50)

- 27 -

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 411

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 411

#### Beispiel 22

##### 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Eine Suspension von 5 g (0,012 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester, 1 g Palladium (10%ig auf Kohle) in 200 ml Essigsäureethylester und 100 ml Methanol wird vier Stunden bei Raumtemperatur in einer Parr-Apperatur unter 50 psi Wasserstoffdruck gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat mit Aktivkohle versetzt. Nach Abtrennen der Aktivkohle wird das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 4,25 g (91,7 % der Theorie),

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M = 381,52)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 381

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 381

#### Beispiel 23

##### 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-acetylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 0,8 g (0,002 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester in 40 ml Essigsäure werden 0,28 ml (0,003 Mol) Essigsäureanhydrid zugesetzt, bei Raumtemperatur 14 Stunden gerührt und anschließend 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 0,5 g (56,3% der Theorie),

C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M = 423,56)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 423

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 423

Beispiel 242-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methansulfonylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 0,5 g (0,001 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester in 20 ml Tetrahydrofuran und 1 ml (0,007 Mol) Triethylamin werden unter Eiskühlung 0,25 g (0,001 Mol) Methansulfonsäureanhydrid zugesetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Essigsäureethylester).

Ausbeute: 0,08 g (13,3% der Theorie),

$C_{24}H_{33}N_3O_4S$  (M = 459,61)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 459

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 459

Beispiel 252-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-ethoxycarbonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Ethoxycarbonyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,07 g (14,1 % der Theorie),

$C_{26}H_{34}N_2O_4$  (M = 438,57)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 439

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 439

Beispiel 26

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,08 g (20,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 121-122°C

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = 424,54)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 425

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 425

Beispiel 27

5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

a. 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin

Zu einer Lösung von 8,81 g (0,05 Mol) 1-Benzylpiperazin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei 0°C 1,6 ml (0,05 Mol) n-Butyllithiumlösung in n-Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend werden 9,21 g (0,05 Mol) 4-Methoxybiphenyl zugesetzt und die Reaktionsmischung 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Anschluß abgedampft, der Rückstand nacheinander mit 150 ml 2N Salzsäure und Diethylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Diethylether gewaschen, in 20%iger Natriumcarbonatlösung suspendiert und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Solvens entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 12,5 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 146-148°C

b. 1-Biphenyl-4-yl-piperazin

Eine Suspension von 12,45 g (0,037 Mol) 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin und 4 g Palladiumhydroxid in 360 ml Methanol wird in einer Parr-Apparatur 6 Stunden bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 8,64 g (95,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-138°C

c. 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-4-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,14 g (37,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 103°C

$C_{29}H_{34}N_2O_2$  (M = 442,60)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 442

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 442

Beispiel 285-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylestera. 1-Biphenyl-3-yl-piperazin-dihydrochlorid

Eine Suspension von 1 g (4,29 mmol) 3-Brombiphenyl, 2,2 g (25,54 mmol) Piperazin und 2,499 g (26 mmol) Natrium-tert.-butylat in 40 ml Toluol wird unter Stickstoff auf 80°C erhitzt. Im Anschluß werden 0,01 g (0,011 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und 0,02 g (0,032 mmol) 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl zugefügt, 7 Stunden auf 86 erhitzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nacheinander werden Wasser und Essigsäureethylester zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit einer etherischen Salzsäurelösung und Diisopropylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert.



- 31 -

Ausbeute: 1,05 g (78,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 219-221°C

$C_{16}H_{18}N_2$  (M = 238,34)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 239

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 239

b. 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-3-yl-piperazindihydrochlorid und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,18 g (63,2 % der Theorie),

$C_{29}H_{34}N_2O_2$  (M = 442,60)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 443

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 443

Folgende Verbindungen können analog der unter Beispiel 32 beschriebenen Vorschrift hergestellt werden:

(1) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(2) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(3) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(4) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(5) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(6) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- (7) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (8) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (9) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (10) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (11) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (12) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (13) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (14) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (15) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (16) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (17) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (18) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- (19) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (20) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (21) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (22) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (23) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (24) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (25) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (26) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (27) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (28) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (29) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (30) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- 34 -

(31) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(32) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(33) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(34) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(35) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(36) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(37) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(38) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(39) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(40) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(41) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(42) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- 35 -

(43) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(44) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(45) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(46) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(47) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(48) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(49) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(50) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(51) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(52) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(53) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(54) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- 36 -

(55) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(56) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(57) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(58) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(59) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(60) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(61) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(62) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(63) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(64) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(65) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(66) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(67) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(68) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(69) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(70) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(71) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(72) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(73) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(74) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(75) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(76) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(77) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(78) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- 38 -

- (79) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (80) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (81) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (82) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (83) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (84) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (85) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (86) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (87) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (88) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (89) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (90) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester



- (91) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (92) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (93) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (94) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (95) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (96) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (97) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (98) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (99) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (100) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (101) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (102) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- 40 -

(103) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(104) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(105) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(106) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(107) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(108) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(109) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(110) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(111) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(112) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(113) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(114) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- 41 -

(115) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(116) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(117) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(118) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(119) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(120) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(121) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(122) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(123) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(124) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(125) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(126) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- (127) 5-[4-(3-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (128) 5-[4-(3-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (129) 5-{4-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (130) 5-{4-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (131) 5-{4-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (132) 5-[4-(4-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (133) 5-[4-(4-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (134) 5-{4-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (135) 5-{4-[4-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (136) 5-{4-[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (137) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (138) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(139) 5-[4-(6-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(140) 5-[4-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(141) 5-[4-(2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(142) 5-[4-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(143) 5-[4-(5-phenyl-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(144) 5-[4-(5-phenyl-oxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(145) 5-(4-[2,2']Bipyridinyl-6-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(146) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-(4-fluor-phenyl)-pentansäuremethylester

(147) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-(4-fluor-phenyl)-pentansäuremethylester

#### Beispiel 29

2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylester

##### a. 2-Phenylbutancarbonsäuremethylester

15 g (0,091 Mol) 2-Phenylbutancarbonsäure werden in 150 ml methanolischer Salzsäure gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydro-

gencarbonatlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 14,4 g (88,8 % der Theorie),

$C_{11}H_{14}O_2$  (M = 178,23)

Ber.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup> = 201

Gef.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup> = 201

b. 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonensäuremethylester

Zu einer Lösung von 11,35 ml (0,081 Mol) Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei -30°C 15 g n-Butyllithium (0,081 Mol) als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei -10°C gerührt. Bei -76°C werden 14,4 g (0,081 Mol) 2-Phenylbutancarbonensäuremethylester zuge-  
tropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 8,62 ml (0,085 Mol) 1,3-Dibrompropan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 10,1 g (41,7 % der Theorie),

Siedepunkt: 127°C bei 0,22 mmbar

c. 2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-  
säuremethylester

0,2 g (1,23 mMol) 1-Phenylpiperazin, 0,33 g (1,1 mMol) 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonensäureethylester und 0,166 g (1,2 mMol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Acetonitril gelöst. Es wird 8 Stunden bei 60°C und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 20:1) verbleibt ein gelbes Öl.

- 45 -

Ausbeute: 0,336 g (71,6 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_2$  (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 381

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 381

#### Beispiel 30

2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentan-  
carbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,76 g (45,8 % der Theorie),

$C_{24}H_{31}ClN_2O_2$  (M = 414,98)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 414/416

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 414/416

#### Beispiel 31

5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentan-  
säuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-4-yl-piperazin und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,4 g (54,7 % der Theorie),

$C_{30}H_{36}N_2O_2$  (M = 456,63)

Schmelzpunkt: 84-87°C

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 456

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 456

#### Beispiel 32

5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-  
2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

a. 4-(3-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester

Zu einer Lösung von 5,1 g (0,021 Mol) 1-(3-Brom-phenyl)-piperazin in 80 ml Tetrahydrofuran werden 6 ml (0,043 Mol) Tri-

- 46 -

ethylamin und 5 g (0,023 Mol) Pivalincarbonsäureanhydrid gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Es verbleibt ein gelbes Öl.

b. 4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester

Eine Suspension von 1,5 g (4,39 mMol) 4-(3-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester, 0,93 g (4,89 mMol) 3-Trifluorboronsäure, 0,05 g (0,22 mMol) Palladiumacetat, 1,64 g (4,4 mMol) Tetrabutylammoniumjodid und 1,2 g (10,71 mMol) Kalium-tert.butylat in 15 ml Wasser wird unter Stickstoff 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 4:1).

Ausbeute: 0,75 g (42 % der Theorie),

$C_{22}H_{25}F_3N_2O_2$  (M= 406,45)

Schmelzpunkt: 104°C

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 407

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 407

c. 1-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin

Eine Lösung von 0,7 g (1,72 mMol) 4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester und 3 ml Trifluoressigsäure in 70 ml Dichlormethan wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,31 g (58,5 % der Theorie),

$C_{17}H_{17}F_3N_2$  (M = 306,34)

Schmelzpunkt: 87°C

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 307

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 307



d. 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2a aus 1-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin, 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,13 g (24,7 % der Theorie),

$C_{31}H_{35}F_3N_2O_2$  (M= 524,63)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 525

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 525

Beispiel 33

5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-3-yl-piperazindihydrochlorid und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,6 g (81,8 % der Theorie),

$C_{30}H_{36}N_2O_2$  (M = 456,63)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 456

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 456

Folgende Verbindungen können analog der unter Beispiel 32 beschriebenen Vorschrift hergestellt werden:

(1) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäureethylester

(2) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäurepropylester

(3) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäureisopropylester

(4) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(5) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(6) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(7) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(8) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(9) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(10) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(11) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(12) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(13) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(14) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(15) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(16) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(17) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(18) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(19) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(20) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(21) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(22) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(23) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(24) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(25) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(26) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(27) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- 50 -

- (28) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (29) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (30) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (31) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (32) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (33) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (34) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (35) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (36) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (37) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (38) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (39) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- (40) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (41) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (42) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (43) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (44) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (45) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (46) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (47) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (48) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (49) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (50) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (51) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- (52) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (53) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (54) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (55) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (56) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (57) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (58) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (59) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (60) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (61) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (62) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (63) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(64) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(65) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(66) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(67) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(68) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(69) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(70) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(71) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(72) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(73) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(74) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(75) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

- 54 -

(76) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(77) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(78) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(79) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(80) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(81) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(82) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(83) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(84) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(85) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(86) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(87) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester



(88) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(89) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(90) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(91) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(92) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(93) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(94) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(95) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(96) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(97) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(98) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(99) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

- 56 -

(100) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(101) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(102) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(103) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(104) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(105) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(106) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(107) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(108) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(109) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(110) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(111) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(112) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(113) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(114) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(115) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(116) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(117) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(118) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(119) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(120) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(121) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(122) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(123) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

- (124) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (125) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (126) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (127) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (128) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (129) 5-[4-(3-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (130) 5-[4-(3-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (131) 5-{4-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (132) 5-{4-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (133) 5-{4-[3-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (134) 5-[4-(4-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (135) 5-[4-(4-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

- (136) 5-{4-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (137) 5-{4-[4-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (138) 5-{4-[4-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (139) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (140) 5-[4-(6-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (141) 5-[4-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (142) 5-[4-(2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (143) 5-[4-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (144) 5-[4-(5-phenyl-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (145) 5-[4-(5-phenyl-oxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (146) 5-(4-[2,2']Bipyridinyl-6-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (147) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-(4-fluor-phenyl)-pentansäuremethylester

(148) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-(4-fluor-phenyl)-pentansäuremethylester

Beispiel 34

2,2-Diphenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäure-methylester

---

a. 3,3-Diphenyl-tetrahydro-pyran-2-on

Zu einer Lösung von 5 g (0,024 Mol) Diphenylelessigsäure in 50 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff bei -10°C 33 ml (0,053 Mol) einer 1,6-molaren n-Butyllithiumlösung in Hexan langsam zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Im Anschluß werden 3 ml (0,03 Mol) 1,3-Dibrompropan bei 0°C zugesetzt, 30 Minuten bei 0°C und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsmischung werden 10 ml Wasser zugesetzt und die Reaktionsmischung eingeeengt. Der Rückstand wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 4,11 g (67,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110-113°C

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (M = 252,31)

Ber.: Molpeak (M<sup>+</sup>) = 252

Gef.: Molpeak (M<sup>+</sup>) = 252

b. 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäure

Eine Suspension von 2,8 g (0,011 Mol) 3,3-Diphenyl-tetrahydro-pyran-2-on in 30 ml (0,267 Mol) Bromwasserstofflösung wird 3 Stunden auf 160°C erhitzt und die Bromwasserstoffsäurelösung bei dieser Temperatur im Wasserstrahlvakuum abdestilliert.

Ausbeute: 3,5 g (95,5 % der Theorie)

c. 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäuremethylester

Eine Suspension von 3 g (0,009 Mol) 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäure in 30 ml Thionylchlorid wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt, woraufhin eine Lösung entsteht. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 90 ml Methanol versetzt

- 61 -

und 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Im Anschluß wird bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 2,14 g (68,5 % der Theorie)

d. 2,2-Diphenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester

Eine Lösung von 0,3 g (0,002 Mol) 1-Phenylpiperazin, 0,32 g (0,001 Mol) 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäuremethylester und 1 ml (0,007 Mol) Triethylamin in 10 ml Acetonitril werden 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,33 g (77 % der Theorie),

$C_{28}H_{32}N_2O_2$  (M = 428,57)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 429

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 429

Beispiel 35

2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäure

Eine Suspension von 0,5 g (1,78 mmol) 2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester in 50 ml 6N Salzsäure wird 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Essigsäureethylester extrahiert und eingeeengt. Es verbleiben farblose Kristalle.

Ausbeute: 0,19 g (51,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 219-222°C

$C_{23}H_{30}N_2O_2$  (M = 366,50)

Ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 366

Gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup> = 366

Beispiel 365-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäure-dihydrochlorid

Eine Suspension von 0,6 g (1,35 mMol) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester in 50 ml 6N Salzsäure wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es verbleiben beigefarbige Kristalle.

Ausbeute: 0,4 g (58,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

$C_{28}H_{32}N_2O_2$  (M = 428,57)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 429

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 429

Beispiel 372-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-hexancarbon-säuremethylestera. 6-Brom-2-ethyl-2-phenyl-hexancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 14 ml (0,1 Mol) Diisopropylamin in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei -30°C 40 ml (0,1 Mol) n-Butyllithium als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei -10°C gerührt. Bei -76°C werden 16,4 g (0,1 Mol) 2-Phenylbutancarbonsäuremethylester zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 12,12 ml (0,101 Mol) 1,3-Dibrombutan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 15,8 g (52,8 % der Theorie),

Siedepunkt: 100-117°C bei 0,17 mmbar



$C_{14}H_{19}BrO_2$  (M = 299,21)

Ber.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup> = 321/23

Gef.: Molpeak (M+Na)<sup>+</sup> = 321/23

b. 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-hexancarbon-säuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Phenyl-piperazin und 6-Brom-2-methyl-2-phenyl-hexancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,17 g (36,2 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_2$  (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 381

Gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 381

Beispiel 38

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

- 64 -

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

### Beispiel 39

#### Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

##### Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

##### Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 40Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

## Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

## Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

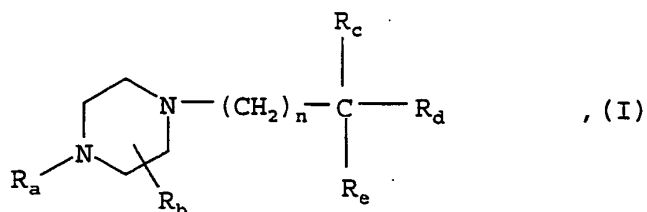
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

## 1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R<sub>a</sub> eine durch die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino- und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,



R<sub>4</sub> eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratom ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, und

R<sub>5</sub> eine Carboxygruppe, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkoxycarbonylgruppe, wobei das mit dem Sauerstoffatom verknüpfte Kohlenstoffatom der Alkoxycarbonylgruppe ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom ist und wobei der Alkyl- oder Cycloalkylteil beider Gruppen jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonylgruppe bedeuten,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen 6-gliedrige Heteroarylgruppen, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und 5-gliedrige Heteroarylgruppen darstellen, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R_e$  wie im Anspruch 1 erwähnt definiert ist,

$n$  die Zahl 3, 4 oder 5,

$R_a$  eine Phenylgruppe, die durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituiert ist, wobei

$R_1$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-,  $C_{1-3}$ -Alkyloxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Acetamino- oder Methansulfonylaminogruppe und

$R_2$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe oder

$R_1$  und  $R_2$  zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_c$  eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder Phenylgruppe und

$R_4$  eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

$R_5$  wie im Anspruch 1 oder 2 erwähnt definiert ist,

$n$  die Zahl 3 oder 4,

$R_6$  eine Phenylgruppe, die durch die Reste  $R_1$  und  $R_2$  substituiert ist, wobei

$R_1$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe und

$R_2$  ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

$R_6$  ein Wasserstoffatom,

$R_7$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe und



R<sub>d</sub> eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

4. Folgende substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester,

(b) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester und

(c) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester,

deren Isomere und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

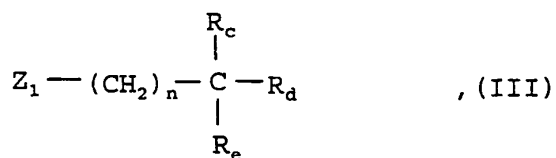
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  und  $R_b$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

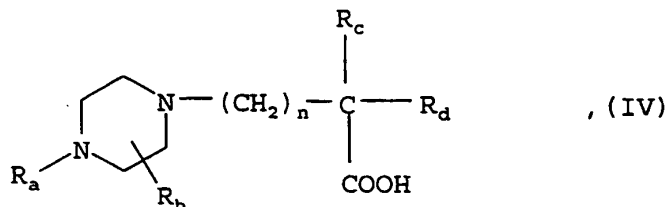


in der

$n$  und  $R_c$  bis  $R_e$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

$Z_1$  eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  mit Ausnahme der Carboxygruppe die für  $R_e$  in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen aufweist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n und  $R_a$  bis  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

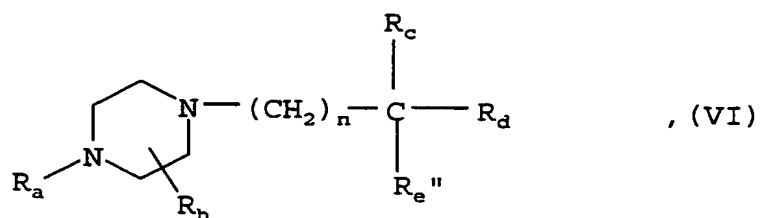


in der

$R_{e'}$  eine  $C_{1-6}$ -Alkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkoxygruppe, in denen der Alkyl- oder Cycloalkylteil jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-amino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy- oder Heteroaryl- $C_{1-3}$ -alkoxygruppe, wobei der Heteroarylteil wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeutet, umgesetzt oder

ein tert.-Butylester durch Umsetzung mit 2,2-Dimethyl-ethen in Gegenwart einer Säure hergestellt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n und  $R_a$  bis  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

$R_{e''}$  eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_e$  eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und

- 74 -

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird und/oder

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/14 A61K31/496 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 397 855 A (SIRCAR ILA) 9 August 1983 (1983-08-09) column 4 -column 5	1-3, 5-8
X	column 2 -column 3 ---	9
X	BE 642 084 A (UCB) page 2 ---	1-3, 5, 9
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 December 2000

Date of mailing of the international search report

08/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sánchez García, J.M.

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUGIHARA, HIROSADA ET AL: "1,5-Benzoxathiepin derivatives. II. Synthesis and serotonin S2-receptor-blocking activity of aminoalkyl-substituted 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-3-ols and related compounds" CHEM. PHARM. BULL. (1987), 35(5), 1930-52  ' XP000971455 page 1936; examples 52,53 -----	1
A	EP 0 718 287 A (THOMAE GMBH DR K) 26 June 1996 (1996-06-26) claims -----	1,6,7,9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/LP 00/07976

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4397855	A	09-08-1983	NONE		
BE 642084	A		NONE		
EP 0718287	A	26-06-1996	DE	4446300 A	27-06-1996
			AU	4055895 A	04-07-1996
			BR	9505981 A	23-12-1997
			CA	2165922 A	24-06-1996
			CN	1131665 A	25-09-1996
			DE	19533224 A	13-03-1997
			JP	8231509 A	10-09-1996
			PL	311999 A	24-06-1996
			TR	960599 A	21-07-1996
			US	5700801 A	23-12-1997





A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07D295/14 A61K31/496 A61P3/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 397 855 A (SIRCAR ILA) 9. August 1983 (1983-08-09) Spalte 4 -Spalte 5	1-3, 5-8
X	Spalte 2 -Spalte 3 ---	9
X	BE 642 084 A (UCB) Seite 2 ---	1-3, 5, 9
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Dezember 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sánchez García, J.M.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SUGIHARA, HIROSADA ET AL: "1,5-Benzoxathiepin derivatives. II. Synthesis and serotonin S2-receptor-blocking activity of aminoalkyl-substituted 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-3-ols and related compounds" CHEM. PHARM. BULL. (1987), 35(5), 1930-52  ' XP000971455 Seite 1936; Beispiele 52,53 -----	1
A	EP 0 718 287 A (THOMAE GMBH DR K) 26. Juni 1996 (1996-06-26) Ansprüche -----	1,6,7,9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07976

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4397855	A	09-08-1983	KEINE	
BE 642084	A		KEINE	
EP 0718287	A	26-06-1996	DE 4446300 A	27-06-1996
			AU 4055895 A	04-07-1996
			BR 9505981 A	23-12-1997
			CA 2165922 A	24-06-1996
			CN 1131665 A	25-09-1996
			DE 19533224 A	13-03-1997
			JP 8231509 A	10-09-1996
			PL 311999 A	24-06-1996
			TR 960599 A	21-07-1996
			US 5700801 A	23-12-1997

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUS DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>5/1269-FL</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 07976</b>	<table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>16/08/2000</b></td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>20/08/1999</b></td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>16/08/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>20/08/1999</b>
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>16/08/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>20/08/1999</b>		
Anmelder  <b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG</b>			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



**Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3.



**Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —**



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## F ENT COOPERATION TREA

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 02 May 2001 (02.05.01)	
<b>International application No.</b> PCT/EP00/07976	<b>Applicant's or agent's file reference</b> 5/1269-FL
<b>International filing date</b> (day/month/year) 16 August 2000 (16.08.00)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)
<b>Applicant</b> LEHMANN-LINTZ, Thorsten et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

31 January 2001 (31.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b>  Olivia TEFY  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 29 NOV 2001

PO

PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 5/1269-FL	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07976	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 20/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D295/14		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  31/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  27.11.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Kollmannsberger, M  Tel. Nr. +49 89 2399 7364 

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-65                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-9                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:
- ☐ Zeichnungen,              Blatt:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07976

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

### III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1-9 (teilweise, insoweit "Isomere" beansprucht werden).

#### Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-9 (teilweise, insoweit "Isomere" beansprucht werden) sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

### V. B gründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

---

# **INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP00/07976**

---

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	3, 4, 7
	Nein: Ansprüche	1, 2, 5, 6, 8, 9
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	3, 4, 7
	Nein: Ansprüche	1, 2, 5, 6, 8, 9
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

## **VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
**siehe Beiblatt**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



### **Zu Punkt III**

In Ansprüchen 1-9 werden "Isomere" der durch Strukturformeln definierten Verbindungen beansprucht. Unter Isomeren versteht man in der organischen Chemie Verbindungen gleicher Summenformel mit unterschiedlicher Struktur. Es fallen somit eine unübersehbare Anzahl Verbindungen unter diese Ansprüche, über deren Struktur/Synthese/Eigenschaften die Beschreibung keine Informationen enthält. Der Umfang der Ansprüche geht daher in einem solchen Maße über den Inhalt der Beschreibung hinaus (Artikel 6 PCT), daß eine vorläufige Prüfung auf Neuheit oder erfinderische Tätigkeit in bezug auf die "Isomeren" unmöglich ist.

Die vorläufige internationale Prüfung erstreckt sich daher nur auf Ansprüche 1-9 soweit "Isomere" außer Betracht gelassen werden.

### **Zu Punkt V**

#### **V-1. Stand der Technik**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

**D1:** US-A-4 397 855 (SIRCAR ILA) 9. August 1983

**D2:** BE 642 084 A (UCB) 3. Juli 1964

**D3:** SUGIHARA, HIROSADA ET AL: '1,5-Benzoxathiepin derivatives. II. Synthesis and serotonin S<sub>2</sub>-receptor-blocking activity of aminoalkyl-substituted 3,4- dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-3-ols and related compounds' CHEM. PHARM. BULL. (1987), 35(5), 1930-52

**D4:** EP-A-0 718 287 (THOMAE GMBH DR K) 26. Juni 1996 (1996-06-26)

#### **V-2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)**

Die vorliegende Anmeldung befaßt sich mit Piperazinderivaten der generellen Strukturformel I (siehe Anspruch 1) und deren Salze, die nützliche Eigenschaften in bezug auf die Senkung des Plasmaspiegels atherogener Lipoproteine haben sollen.

**THIS PAGE BLANK (10)**

Beansprucht werden die Verbindungen per se, deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Verbindungen der generellen Struktur I sind bereits in **D2** (siehe S.2 Punkt 1 mittlere beiden Strukturformeln) beschrieben. Diese überlappen für  $R^d = \text{Aryl}$  und  $R^c = \text{H/Phenyl}$  mit den Ansprüchen 1, 2 und 5 der vorliegenden Anmeldung. **D3** enthält (siehe S.1936, Formel 52, 53) eine Verbindung, die für  $R^d = \text{Heteroaryl}$  unter Anspruch 1 fällt.

Die in **D1** offenbarten Verbindungen unterscheiden sich von den in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten dadurch, dass die  $R^c$  und  $R^d$  entsprechenden Reste beides Methylgruppen sind, während  $R^d$  in der vorliegenden Anmeldung kein Alkyl sein kann. Die Verbindungen, die in **D4** beschrieben sind, enthalten nach der Alkylkette, die vom Piperazinstickstoff ausgeht, eine Phenylen- oder Heterocyclengruppe und fallen daher nicht unter die Ansprüche der vorliegenden Anmeldung.

Ansprüche 3 und 4 sind neu über **D2**, da der Rest  $R^c = \text{Alkyl}$  in **D2** nicht offenbart ist. Anspruch 7 bezieht sich auf eine neue Verwendung und ist daher ebenfalls neu.

Die Ansprüche 1, 2, 5, 6, 8 und 9 sind nicht neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT.

### V-3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Die Diskussion der erfinderischen Tätigkeit bezieht sich nur auf die Teile der Ansprüche, die nicht von **D2** und **D3** neuheitsschädlich getroffen werden.

Im Gegensatz zu **D2** und **D3** scheint sich **D1** mit dem gleichen Problem zu beschäftigen, das der vorliegenden Anmeldung zugrunde liegt, nämlich der Bereitstellung von Verbindungen, die die Senkung des Gehalts bestimmter Lipoproteine im Blut bewirken. **D1** kann daher als nächstliegender Stand der Technik angesehen werden.

Das mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende Problem besteht somit in der Bereitstellung alternativer Verbindungen, die eine Aktivität in bezug auf die Senkung



des Lipoproteinspiegels besitzen.

Die Verbindungen, die in **D1** offenbart sind, besitzen als R<sup>c</sup> und R<sup>d</sup> entsprechende Substituenten Methylgruppen, außerdem beschränkt sich dort die R<sup>a</sup> entsprechende Definition auf einen substituierten Phenylring. Da es keine weiteren Informationen im Stand der Technik gibt, die eine Erhaltung der gewünschten Aktivität bei Variation von R<sup>d</sup> vermuten ließen, wird die vorliegende Lösung nicht als naheliegend erachtet. Eine erfinderische Tätigkeit könnte daher im Prinzip anerkannt werden.

Eine erfinderische Tätigkeit kann nur insoweit in Betracht gezogen werden, als das zugrundeliegende Problem gelöst wird. Es wird angenommen, dass die synthetisierten Ausführungsbeispiele (Beispiele 1-37) die behauptete Aktivität zeigen, was in einer evtl. folgenden regionalen Phase noch zu bestätigen wäre. Die Verbindungen, die in Ansprüchen 2-4 beansprucht werden, scheinen als Verallgemeinerungen der Beispiele glaubhaft.

Im Gegensatz dazu können aufgrund der fehlenden Informationen über den Aktivitätserhalt bei der Strukturvariation der vorliegenden Verbindungsklasse im Stand der Technik die in Anspruch 1 beinhalteten Strukturvariationen nicht als derartige Verallgemeinerungen angesehen werden. Ansonsten müsste auch der Übergang zwischen den beanspruchten und den in **D1** offenbarten Verbindungen als naheliegend gelten. Verbindungen, die keine Aktivität zeigen, lösen aber nur ein weiter gefasstes Problem, nämlich das, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, was eine Routinetätigkeit des Chemikers ist und wofür keine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden kann.

Ansprüche 2-4 und 7 scheinen (insofern der Inhalt **neu** ist) eine erfinderische Tätigkeit zu beinhalten.

Ansprüche 1, 5, 6, 8 und 9 erfüllen dagegen nicht Artikel 33(3) PCT.

#### V-4. Industrielle Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Insofern die beanspruchten Verbindungen nützliche pharmazeutische Eigenschaften

**THIS PAGE BLANK**

besitzen scheint Artikel 33(4) PCT erfüllt.

**Zu Punkt VII**

- VII-1. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1a)ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten **D1-D3** offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.
- VII-2. Es ist nicht klar, welche Verfahrensweise unter den Begriff "auf nichtchemischem Wege" in Anspruch 8 fallen und welche nicht (Artikel 6 PCT).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 5/1269-FL	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/07976	International filing date (day/month/year) 16 August 2000 (16.08.00)	Priority date (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 295/14		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 31 January 2001 (31.01.01)	Date of completion of this report 27 November 2001 (27.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07976

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-65, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-9, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

---

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07976

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-9 (partially as far as "Isomere" have been claimed).

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ the claims, or said claims Nos. 1-9 (partially as far as "Isomere" have been claimed). are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III.

Claims 1-9 lay claim to "isomers" of compounds defined by structural formulae. In organic chemistry isomers is understood to mean compounds of the same total formula with different structures. A large number of compounds therefore fall under these claims, the description not containing any information about the structure/synthesis/properties thereof. The scope of the claims therefore goes beyond the disclosure of the description (PCT Article 6) to such an extent that is not possible to carry out a preliminary examination of novelty or inventive step in relation to the "isomers".

The international preliminary examination therefore covers Claims 1-9 only insofar as "isomers" are not taken into consideration.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	3, 4, 7	YES
	Claims	1, 2, 5, 6, 8, 9	NO
Inventive step (IS)	Claims	3, 4, 7	YES
	Claims	1, 2, 5, 6, 8, 9	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Prior art**

Reference is made to the following documents:

**D1:** US-A-4 397 855 (SIRCAR ILA) 9 August 1983

**D2:** BE-A-642 084 (UCB) 3 July 1964

**D3:** SUGIHARA, HIROSADA ET AL: '1-5-Benzoxathiepin derivatives. II. Synthesis and serotonin S2-receptor-blocking activity of aminoalkyl-substituted 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-3-ols and related compounds' CHEM. PHARM. BULL. (1987), 35(5), 1930-52

**D4:** EP-A-0 718 287 (THOMAE GMBH DR K) 26 June 1996 (1996-06-26).

**2. Novelty (PCT Article 33(2))**

The present application relates to piperazine derivatives of general structural Formula I (see Claim 1) and the salts thereof, which should have advantageous properties in relation to the lowering of the plasma level of atherogenic lipoproteins.

The application claims the compounds per se, the

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

production thereof, the use thereof for producing drugs, and the drugs containing said compounds.

Compounds of general Structure I are already described in **D2** (see page 2, point 1, middle of the two structural formulae). These overlap with regard to  $R^d$  = aryl and  $R^c$  = H/phenyl with Claims 1, 2 and 5 of the present application. **D3** contains (see page 1936, Formulae 52 and 53) a compound that falls under Claim 1 with regard to  $R^d$  = heteroaryl.

The compounds disclosed in **D1** differ from those claimed in the present application in that the radicals corresponding to  $R^c$  and  $R^d$  are both methyl groups, whereas  $R^d$  in the present application cannot be alkyl. The compounds described in **D4** contain a phenylene or heterocyclene group after the alkyl chain, which proceeds from piperazine nitrogen, and therefore do not fall under the claims of the present application.

Claims 3 and 4 are novel over **D2**, since the radical  $R^c$  = alkyl is not disclosed in **D2**. Claim 7 relates to a new use and is therefore likewise novel.

Claims 1, 2, 5, 6, 8 and 9 are not novel--(PCT Article 33(2)).

3. Inventive step (PCT Article 33(3))

The discussion of inventive step relates only to the parts of the claims for which **D2** and **D3** are not prejudicial to novelty.

In contrast to **D2** and **D3**, **D1** appears to address the

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

same problem as the present application, namely the preparation of compounds that lower the content of certain lipoproteins in the blood. **D1** can therefore be considered the closest prior art.

The problem to be solved by the present application therefore consists in preparing alternative compounds that can lower the lipoprotein level.

The compounds disclosed in **D1** have methyl groups as the substituents corresponding to  $R^c$  and  $R^d$ . In addition, the definition corresponding to  $R^a$  is restricted to a substituted phenyl ring. Since the prior art does not provide any further information which would lead to the assumption that the desired activity can be achieved with a variation of  $R^d$ , the present solution is not considered obvious. An inventive step could therefore, in principle, be acknowledged.

An inventive step can be taken into consideration only insofar as the problem of interest is solved. It is assumed that the synthesised embodiments (Examples 1-37) display the claimed activity, which would need to be confirmed in any subsequent regional phase. The compounds that are claimed in Claims 2-4 appear to be credible as generalisations of the examples.

In contrast, owing to the lack of information about the activity of the structural variation of the present compound classes in the prior art, the structural variations contained in Claim 1 cannot be regarded as such generalisations. Otherwise, the transition between the claimed compounds and those

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

disclosed in **D1** would have to be considered obvious. Compounds that display no activity solve only a broader problem, namely the preparation of new compounds, which is a routine task for a chemist and for which an inventive step cannot be acknowledged.

Claims 2-4 and 7 appear (insofar as the disclosure thereof is **novel**) to involve an inventive step.

In contrast, Claims 1, 5, 6, 8 and 9 do not satisfy PCT Article 33(3).

4. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

Insofar as the claimed compounds have advantageous pharmaceutical properties, PCT Article 33(4) appears to be satisfied.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite documents **D1-D3**, nor the relevant prior art disclosed therein.
2. It is not clear what methods fall under the phrase "in a non-chemical manner" in Claim 8 (PCT Article 6).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**